

学校编码: 10384

学号: 33120121152670

分类号\_\_\_\_密级\_\_\_\_

UDC\_\_\_\_

厦门大学

硕 士 学 位 论 文

基于分子间多量子相干的  $J$  分解谱技术  
在生物组织中的应用初探

Applications of iMQC-based  $J$ -resolved spectroscopy on  
biological tissues

谭春华

指导教师姓名: 蔡淑惠 教授

专 业 名 称: 电子与通信工程

论文提交日期: 2015 年 6 月

论文答辩时间: 2015 年 6 月

学位授予日期: 2015 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2015 年 月

基于分子间多量子相干的  $J$  分解谱技术在生物组织中的应用初探

谭春华

指导教师

蔡淑惠

教授

厦门大学

厦门大学博硕士论文摘要库

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(核磁共振)课题(组)的研究成果,获得(核磁共振)课题(组)经费或实验室的资助,在(核磁共振)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学博士论文摘要库

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（        ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于        年        月        日解密，解密后适用上述授权。

（        ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年        月        日

厦门大学博士论文摘要库

# 目 录

中文摘要 .....	i
英文摘要 .....	iii
第一章 绪论 .....	1
1.1 高极化体系中分子间多量子相干现象 .....	1
1.2 分子间多量子相干的理论描述 .....	4
1.2.1 CRAZED 脉冲序列 .....	4
1.2.2 经典理论描述—远程偶极场方法 .....	5
1.2.3 量子理论描述—分子间多量子相干方法 .....	8
1.2.4 量子—经典理论描述 .....	12
1.3 分子间多量子相干在生物组织中的应用 .....	12
1.4 核磁共振定域谱技术 .....	15
1.4.1 磁共振定域谱主要检测代谢物 .....	15
1.4.2 磁共振定域谱空间定位技术 .....	16
1.5 论文结构 .....	18
第二章 基于分子间双量子相干获取生物组织定域 $J$ 分解谱 .....	25
2.1 引言 .....	25
2.2 理论描述 .....	25
2.3 实验 .....	26
2.4 结果与讨论 .....	31
2.5 本章小结 .....	37
第三章 分子间双量子相干 $J$ 分解谱技术研究鱼腐化过程 .....	43
3.1 引言 .....	43
3.2 理论与方法 .....	44
3.3 实验 .....	46
3.4 结果与讨论 .....	46
3.5 本章小结 .....	51

第四章 全文总结和展望 .....	55
4.1 总结 .....	55
4.2 展望 .....	56
论文发表情况 .....	59
致谢 .....	60

厦门大学博硕士论文摘要库



## CONTENTS

<b>Chinese Abstract.....</b>	<b>i</b>
<b>English Abstract .....</b>	<b>iii</b>
<b>Chapter 1 Preface .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Phenomena of intermolecular multiple-quantum coherences .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Theoretical treatment of intermolecular multiple-quantum coherences ..</b>	<b>4</b>
1.2.1 CRAZED pulse sequence .....	4
1.2.2 Classical treatment—distant dipolar field.....	5
1.2.3 Quantum treatment—intermolecular multiple-quantum coherences....	8
1.2.4 Quantum-classical treatment.....	12
<b>1.3 Intermolecular multiple-quantum coherences and their applications on</b>	
<b>biological tissues .....</b>	<b>12</b>
<b>1.4 Localized magnetic resonance spectroscopy (MRS) .....</b>	<b>15</b>
1.4.1 The main metabolites detected in MRS .....	15
1.4.2 Spatial localization technique .....	16
<b>1.5 Structure of this thesis .....</b>	<b>18</b>
<b>Chapter 2 Spatially localized two-dimensional <i>J</i>-resolved NMR</b>	
<b>spectroscopy via intermolecular double-quantum coherences</b>	
<b>for biological samples at 7T .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1 Introduction.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2 Theoretical description .....</b>	<b>25</b>
<b>2.3 Experiments .....</b>	<b>26</b>
<b>2.4 Results and discussion .....</b>	<b>31</b>
<b>2.5 Conclusions.....</b>	<b>37</b>
<b>Chapter 3 Study of decay process of zebra fish with <i>J</i>-resolved</b>	
<b>spectroscopy based on intermolecular double-quantum</b>	

<b>coherences .....</b>	<b>43</b>
<b>3.1 Introduction.....</b>	<b>43</b>
<b>3.2 Theories and methods.....</b>	<b>44</b>
<b>3.3 Experiments.....</b>	<b>44</b>
<b>3.4 Results and discussion .....</b>	<b>46</b>
<b>3.5 Conclusions.....</b>	<b>51</b>
<b>Chapter 4 Summary and prospect .....</b>	<b>55</b>
<b>4.1 Summary.....</b>	<b>55</b>
<b>4.2 Prospect.....</b>	<b>56</b>
<b>Publications.....</b>	<b>59</b>
<b>Acknowledgements.....</b>	<b>60</b>

作者姓名：谭春华

论文题目：基于分子间多量子相干的  $J$  分解谱技术在生物组织中的应用初探

作者简介：谭春华，男，1988 年 10 月出生，2012 年 9 月师从于厦门大学蔡淑惠教授，于      年      月获硕士学位。

## 中文摘要

高分辨核磁共振(Nuclear magnetic Resonance, NMR)谱学技术能够为分子结构分析提供准确的化学位移、 $J$  偶合常数以及谱峰积分面积等信息,是生物化学、材料科学以及生命科学研究中一个不可或缺的分析工具。高分辨率  $J$  分解谱技术实现了化学位移和  $J$  偶合信息的分离,有利于谱峰的归属,在复杂化学样品和生物组织样品分析中具有重要应用。然而高分辨谱往往对磁场均匀性有很高的要求,因为磁场的不均匀会引起谱峰相位和频率的变化进而导致谱线增宽和信噪比降低。对生物组织样品,样品本征磁化率差异不可避免地引起磁场的不均匀,并且这种场不均匀难以通过匀场等传统方法消除。分子间多量子相干(inter-molecular Multiple-Quantum Coherence, iMQC)自 1990 年被发现以来,便在核磁共振领域引起广泛的关注,由于其独特的性质,在许多方面特别是在不均匀场下获取高分辨谱方面得到了广泛的应用。本论文主要探讨基于 iMQC 的  $J$  分解谱技术在生物组织中的应用,主要内容如下:

一、首先对核磁共振发展历史以及 iMQC 现象的发现进行了简要回顾。对分子间多量子相干 CRAZED 脉冲序列的三种理论解释:经典方法、量子方法、经典-量子方法进行了详细介绍。对 iMQC 在生物组织中的应用现状进行了总结,对定域谱的基本概念、原理以及典型方法进行了归纳。

二、将分子间双量子相干的  $J$  分解谱技术应用于磁共振成像仪。在故意调偏的不均匀磁场以及由于生物组织本征宏观磁化率差异引起的不均匀磁场下进行的实验,很好地验证了我们的方法在不匀场下以及从生物组织大体素获取高分辨率  $J$  分解谱的能力。该方法能够克服生物组织内部诸如空腔和骨骼等结构差异造成的磁化率不均匀的影响,获取大体素的定域  $J$  分解谱。常规 JPRESS 方法能够

较好地应用于相对均匀的小体素，我们的方法是常规方法的有益补充，有望用于活体生物组织器官的大体素定域研究。

三、采用基于分子间双量子相干的  $J$  分解谱技术对斑马鱼死后的代谢物变化进行跟踪监测。实验结果表明该方法不仅实现化学位移和  $J$  耦合信息的分离从而有利于代谢物的鉴定，而且能很好地克服由于生物组织本征磁化率不均匀对谱线增宽的影响，同时还能够获得代谢物在腐化过程中的相对含量变化信息。和常规的组织萃取以及魔角旋转方法相比，我们的方法在实验前不需要对样品进行特殊处理，不需要特殊的硬件设置，不会破坏脆弱的组织结构，这对于更好地了解鱼的腐化变质过程具有重要意义。该方法也有望应用于其它半固态食物的品质分析。

**关键词：** 分子间多量子相干；生物组织；高分辨  $J$  分解谱

# Applications of iMQC-based $J$ -resolved spectroscopy on biological tissues

Tan Chunhua

## ABSTRACT

High-resolution nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is a powerful analytical tool in many fields, such as chemistry, materials science, and life science. By separating chemical shifts and  $J$  couplings into two distinct frequency dimensions, high-resolution  $J$ -resolved spectroscopy play an important role in the detection of complex chemical samples and biological samples by providing information of chemical shifts,  $J$  coupling constants, multiplet patterns and relative peak areas for structure and composition analysis. Strong and extremely homogeneous and stable static magnetic field is usually required for high-resolution NMR spectra. Field inhomogeneity can introduce variations of phase and frequency, causing line broadening and severe signal-to-noise ratio loss. There are many circumstances where the magnetic field homogeneity is degraded by the intrinsic susceptibility gradients in biological samples, which precludes NMR spectral analyses. This kind of field inhomogeneity often cannot be completely eliminated with conventional field shimming methods. Since the discovery of intermolecular multiple-quantum coherence (iMQC) in 1990s, iMQCs have triggered many interests in NMR research community. Due to its special properties, iMQCs have been used in many important NMR applications, especially in high-resolution spectroscopy in inhomogeneous fields. This thesis focuses on the applications of high-resolution  $J$ -resolved spectroscopy in biological tissues *via* iMQCs. The main work of this thesis is summarized as follows:

1. The development history of NMR and iMQCs were briefly introduced, then the theoretical treatment of iMQCs from CRAZED pulse sequence was discussed. After that, we briefly summarized the applications of iMQCs in the study of

biological samples and the basic principle and typical methods of localized spectroscopy.

2. Intermolecular double-quantum coherence (iDQC) was firstly used to obtain high-resolution  $J$ -resolved spectra of a whole biological sample with a large voxel size in a MRI scanner system. High-resolution 2D  $J$ -resolved information satisfactory for metabolite analyses can be obtained from localized 2D iDQC/ $J$ RES spectra, free of localized voxel limitation and field shimming procedure. This method presents an alternative to the conventional  $J$ PRESS method for MRS measurements on biological samples, and may provide a promising tool for in vivo MRS application.

3. The variations of metabolites were directly monitored on a whole fish after its death using the  $J$ -resolved spectroscopy via intermolecular double-quantum coherence. The experimental results show that our method could not only obtain high-resolution 2D  $J$ -resolved spectrum with the immunity from the inhomogeneous field caused by the variations of macroscopic magnetic susceptibility in biological samples, but also facilitate the metabolite assignment with the separation of chemical shifts and  $J$  couplings. Compared to the extraction and magic angle spinning method, our scheme can provide a long-term direct monitoring on a whole biological sample without the need of sample pretreatment and specialized hardware setting. It may be applicable in food quality analysis.

**Keywords:** intermolecular multiple-quantum coherences; biological tissues; high-resolution  $J$ -resolved spectroscopy

# 第一章 绪论

## 1.1 高极化体系中分子间多量子相干现象

核磁共振(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)是指处于静磁场中的核自旋体系在外界射频(Radio Frequency, RF)场的作用下,当其拉莫尔进动频率与射频场频率相等时所发生的共振吸收电磁波的现象<sup>[1]</sup>。1945 年底,美国哈佛大学的 Purcell 小组和斯坦福大学的 Bloch 小组分别使用不同的方法(单线圈吸收法和双线圈感应法)、不同的样品(石蜡和水)成功地观测到了核磁共振现象<sup>[2, 3]</sup>。此后随着 NMR 技术特别是 1980 年以来磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)技术的快速发展,使得 NMR 在物理、生物、化学以及医药等领域的应用受到广泛重视,其在活体组织中的成像检测及其他工业应用方面也都扮演了越来越重要的角色<sup>[4, 5]</sup>。自发现 NMR 现象不到 70 年的时间里,其在物理、化学、生物及医学领域已经获得了 5 次诺贝尔奖,特别是 2002 年的诺贝尔化学奖和 2003 年的诺贝尔生理学或医学奖连续两年都授予 NMR 和 MRI 方向更是彰显了核磁共振技术的重要性<sup>[6]</sup>。NMR 能取得如此令人瞩目的成就,主要基于三方面的原因。首先是 NMR 硬件技术已相当成熟。早在半个世纪以前,经过第二次世界大战的洗礼,射频技术获得了突破性的进展,从而使得发展复杂的射频脉冲序列成为可能。随着低温超导技术的发展,如今工作在静磁场强度达 18 特斯拉(Tesla, T)的超导磁体已经商业化。主磁场的提高以及探头技术的发展也使得核磁共振技术的探测灵敏度有了较大幅度提升。现今的谱仪更是具有多种特性,如多通道发射、形状脉冲设计功能、脉冲梯度场等,这些都大大扩展了 NMR 的应用范围。NMR 的另一技术进步来源于傅里叶变换(Fourier Transformation, FT)方法逐渐取代了传统的扫频和扫场产生磁共振信号的方式<sup>[7]</sup>。在 FT-NMR 中,一次激发即可得到全部共振谱线,使得信号的分辨率和灵敏度得到极大提高。FT-NMR 的另一优点是通过多脉冲技术能够为我们提供核自旋体系中丰富的信息。另一方面,也是更重要的方面,有关 NMR 的理论模型已十分完善,人们在二十几年前就能够对包含上千个脉冲和延时的脉冲序列进行理论分析。

然而,在 NMR 现象发现 40 多年后,在高极化(高浓度)核自旋体系中却发现

了一些新的实验现象，这些实验现象不能用常规的 NMR 理论来解释。所谓高极化体系，是指样品具有高密度的核自旋数，比如一些生物实验样品往往以水为溶剂，一些孔隙物质往往充满水，包括一些活体组织也充满水，这些均能构成高极化体系。1990 年，Princeton 大学的 Warren 小组在 500 MHz 谱仪上采用三脉冲序列  $\{(\pi/2)_x - \tau - (\pi/2)_{-x} - t_1 - (\pi/2)_x - t_2\}$  对 80% H<sub>2</sub>O + 20% D<sub>2</sub>O 样品做二维谱实验时，在间接维(F<sub>1</sub> 或 t<sub>1</sub>)观察到了多量子相干(Multiple-Quantum Coherence, MQC)信号<sup>[8]</sup>。而后在 1993 年，Warren 小组使用加入梯度场的二脉冲序列，即不对称 z 方向梯度场改装的 COSY(CORrelated SpectroscopY)回波检测(Cosy Revamped with Asymmetric Z-gradient Echo Detection, CRAZED)脉冲序列<sup>[9, 10]</sup>，如图 1.1(b)，对含有 80% H<sub>2</sub>O 和 20% D<sub>2</sub>O 的混合样品做 2D 谱实验时，再一次发现类似的实验现象，即在 F<sub>1</sub> 维发现很强的信号峰，这些信号峰随着脉冲前后的一对梯度场面积比值的不同，出现在不同的位置，而且具有多量子相干的特性。随后 Warren 用图 1.1(b)所示的 CRAZED 序列对苯和氯仿的混合溶液进行试验，当取 n = 2 时，发现产生二量子相干谱，如图 1.2(A)所示；当取 n = 0 时，且脉冲序列中第二个脉冲变为 45°非选择性脉冲时，发现产生零量子相干谱，如图 1.2(B)所示；当取 n = 1 时，且所使用的脉冲序列中第一个脉冲变为 45°非选择性脉冲，第二个脉冲为 90°非选择性脉冲时，发现产生单量子相干谱，如图 1.2(C)所示。所有这些实验现象都与传统的 NMR 理论相矛盾。根据传统理论，属于苯的核自旋与属于氯仿的核自旋之间不存在耦合相互作用，因而不应该存在交叉峰<sup>[11]</sup>。

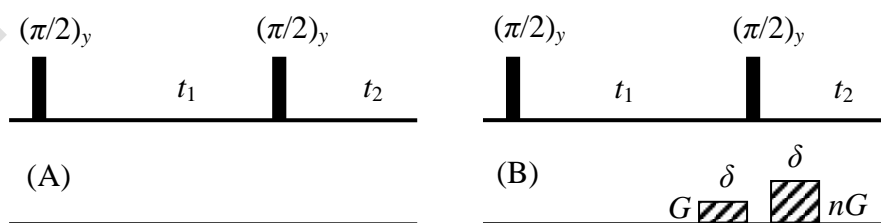


图 1.1 (A) COSY 脉冲序列；(B) CRAZED 脉冲序列



Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.